

Beste tijdstip inname antihypertensivum onduidelijk

PEARLS bieden de lezer bruikbare wetenschap voor de werkvloer, op basis van de Cochrane Database of Systematic Reviews. De coördinatie is in handen van dr. F.A. van de Laar, Cochrane Primary Health Care Field, UMC St Radboud Nijmegen. Correspondentie: f.vandelaar@elg.umcn.nl.

Context De werkingsduur van antihypertensiva dekt vaak niet de gehele tijdspanne tot de volgende dosis. Meestal worden antihypertensiva in de ochtend genomen. Juist in de uren na het ontwaken komen relatief vaker myocardinfarcten en CVA's voor. Een mogelijke verklaring zou de fysiologische, snelle stijging van de bloeddruk in de ochtend – de zogenoemde 'morning surge' – kunnen zijn. Het beïnvloeden van deze morning surge leidt wellicht tot minder cardiovasculaire morbiditeit. Een in de avond genomen antihypertensivum zal de bloeddruk optimaal verlagen tijdens de periode van de morning surge, maar het is niet duidelijk of dit inderdaad leidt tot reductie van cardiovasculaire morbiditeit ten opzichte van inname in de ochtend.

Klinische vraag Is er verschil in totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, bijwerkingen en bloeddrukreductie tussen een eenmaal daags gedoseerd antihypertensivum ingenomen in de avond ten opzichte van ingenomen in de ochtend?

Conclusie auteurs Geen van de geïncludeerde onderzoeken rapporteerden over mortaliteit of cardiovasculaire comorbiditeit. De in de ochtend gemeten bloeddruk was niet significant lager bij avonddosering ten opzichte van ochtenddosering (systolische bloeddruk (SBD) $-1,6$ mmHg; 95%-BI $-4,2$ - $1,0$). Het gemiddelde van een 24-uurs bloeddrukmeting was met $-1,7$ mmHg SBD (95%-BI $-2,8$ - $-0,7$) wel significant lager.

Het onderzoek omvatte 21 onderzoeken met in totaal 1993 patiënten.¹

Beperkingen Helaas zijn er geen onderzoeken bekend die de relevantste uitkomstmaten bestudeerden, de helft van de geïncludeerde onderzoeken stamt uit dezelfde onderzoeksgroep, de heterogeniteit van de onderzoeken was groot. De auteurs geven aan dat mogelijk sprake is van publicatiebias maar goede onderbouwing ontbreekt.

COMMENTAAR

Was deze hele Cochrane-exercitie nu echt nodig? De auteurs hadden vrij snel in de smiezen kunnen hebben dat de uitkomst waar het nu juist om ging (nog) niet was bestudeerd. En dan te bedenken dat de auteurs maar liefst 8 jaar(!) de tijd hebben genomen om hun review te voltooien. De oorspronkelijke aanleiding voor de onderzoeksvraag is echter wel degelijk interessant. Het prikkelt de geest om zoiets vanzelfsprekends als de patiënt de pillen in de ochtend te laten nemen eens met een frisse blik te bekijken. Is deze gewoonte wel een goede?

Helaas tonen de auteurs geen overdaad aan diepgang bij het onderbouwen van hun onderzoeksvraag en bij het interpreteren van hun resultaten. In tegenstelling tot wat zij beweren, is de huidige opinie over het belang van de morning surge verdeeld. Er zijn onderzoeken die laten zien dat dit inderdaad een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een hart- of vaatziekte is, maar ook onderzoeken die het tegendeel aantonen. Verschillen in definitie van morning surge (consensus ontbreekt), verschillen in populatie (wel of niet hypertensief, met of zonder medicatie, eerste lijn of ziekenhuis, jong of oud) maken vergelijken lastig. Het ontbreken van een goede pathofysiologische verklaring voor de nadelige gevolgen van een morning surge maken het pleidooi van de auteurs voor de relevantie van hun vraag er niet beter op.

Een (in omvang relevante) morning surge is vooral aanwezig bij mensen die in de nacht een bloeddrukdaling doormaken (de zogenaamde 'dippers'). Onderzoeken naar de relevantie van de nachtelijke bloeddruk en het al dan niet dippen van de bloeddruk in de nacht laten zien dat de prognose van mensen die *niet* dippen – en dus geen of een kleine morning surge hebben – slechter is dan van mensen van wie de bloeddruk 's nachts goed daalt. Deze resultaten zijn moeilijk verenigbaar met de idee dat morning surge juist een risicofactor is.

Moet u ondanks bovenstaande nu toch de pillen in de avond laten innemen? Hoewel het effect van medicatie op de morning surge niet wordt beschreven, vinden de auteurs wel dat de 24-uurs bloeddruk bijna 2 mmHg lager is bij avonddosering. Zij geven geen verklaring voor hun (toevals?) bevinding, en die heb ik ook niet.

De reviewers concluderen uiteindelijk dat er onvoldoende bewijs is om avonddosering te adviseren. Ik geef ze daarin geen ongelijk als het gaat om de relevantie van het beïnvloeden van de morning surge. Echter, de bijna 2 mmHg lagere 24-uurs bloeddruk bij avonddosering kan op zichzelf ook de moeite van een avondvoorschrift waard zijn. Het lijkt niet veel, maar op populatieniveau heeft het een behoorlijke impact. Mocht het zo zijn dat de therapietrouw van de gangbare antihypertensiva niet wordt beïnvloed door het tijdstip van inname dan mogen we van mij een nieuwe gewoonte aanleren. ■

LITERATUUR

- 1 Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 10. Art no: CD004184.